

(12) DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITÉ DE COOPÉRATION  
EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(19) Organisation Mondiale de la Propriété  
Intellectuelle  
Bureau international



(43) Date de la publication internationale  
4 octobre 2001 (04.10.2001)

PCT

(10) Numéro de publication internationale  
**WO 01/72767 A1**

(51) Classification internationale des brevets<sup>7</sup> : C07J 41/00,  
A61K 31/565, A61P 19/10, 5/24, 17/12, 17/16

(74) Mandataire : RASSON, Catherine; L'Oréal - D.P.I., 6,  
rue Bertrand Sincholle, F-92585 Clichy cedex (FR).

(21) Numéro de la demande internationale :  
PCT/FR01/00828

(81) États désignés (*national*) : AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ,  
BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ,  
DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR,  
HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR,  
LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ,  
NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM,  
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(22) Date de dépôt international : 20 mars 2001 (20.03.2001)

(25) Langue de dépôt : français

(26) Langue de publication : français

(30) Données relatives à la priorité :  
00/03846 27 mars 2000 (27.03.2000) FR

(84) États désignés (*régional*) : brevet ARIPO (GH, GM, KE,  
LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), brevet eurasien  
(AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen  
(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU,  
MC, NL, PT, SE, TR), brevet OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI,  
CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) Déposant (*pour tous les États désignés sauf US*) :  
L'OREAL [FR/FR]; 14, rue Royale, F-75008 Paris (FR).

Publiée :  
— avec rapport de recherche internationale  
— avec revendications modifiées

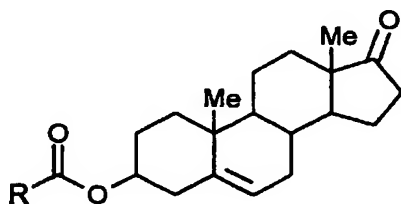
(72) Inventeurs; et

(75) Inventeurs/Déposants (*pour US seulement*) : DALKO,  
Maria [FR/FR]; 16, Résidence du Château de Courcelles,  
F-91190 Gif sur Yvette (FR). GALEY, Jean-Bap-  
tiste [FR/FR]; 12, rue Charles Dordain, F-93600  
Aulnay-sous-Bois (FR).

En ce qui concerne les codes à deux lettres et autres abrégia-  
tions, se référer aux "Notes explicatives relatives aux codes et  
abrégiactions" figurant au début de chaque numéro ordinaire de  
la Gazette du PCT.

(54) Title: DEHYDROEPIANDROSTERONE DERIVATIVES, PREPARATION METHOD AND USES THEREOF, IN PARTIC-  
ULAR FOR COSMETICS

(54) Titre : DERIVES DE DEHYDROEPIANDROSTERONE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LEURS UTILISA-  
TIONS, NOTAMMENT COSMETIQUES



(I)

(57) Abstract: The invention concerns novel DHEA derivatives of formula (I) and their preparation method. The invention also concerns cosmetic or dermatological compositions containing said compositions and their uses, in particular for preventing or treating skin ageing and/or for regulating skin and hair pigmentation.

(57) Abrégé : L'invention se rapporte à de nouveaux dérivés de DHEA de formule générale (I) ainsi qu'à leur procédé de préparation. Elle concerne également des compositions cosmétiques ou dermatologiques les contenant, ainsi que leurs utilisations, en particulier pour prévenir ou traiter le vieillissement de la peau et/ou pour réguler la pigmentation de la peau et des cheveux.

WO 01/72767 A1

**Dérivés de déhydroépiandrosterone, leur procédé de préparation et  
leurs utilisations, notamment cosmétiques**

La présente invention se rapporte à de nouveaux dérivés de DHEA, à des compositions  
5 cosmétiques ou dermatologiques les contenant, ainsi qu'à leurs utilisations.

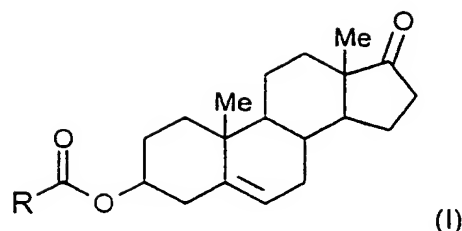
La DHEA, ou déhydroépiandrosterone, est un stéroïde naturel produit essentiellement  
par les glandes corticosurrénales. La DHEA exogène, administrée par voie topique ou  
orale, est connue pour sa capacité à promouvoir la kératinisation de l'épiderme (JP-07  
10 196 467) et à traiter les peaux sèches en augmentant la production endogène et la  
sécrétion de sébum et en renforçant ainsi l'effet barrière de la peau (US-4,496,556). La  
DHEA est également décrite dans le traitement des symptômes de la ménopause (US-  
5,854,671) et dans la prévention et le traitement de l'ostéoporose (US-5,776,923). Il a  
aussi été suggéré d'utiliser la DHEA dans le traitement de l'obésité et du diabète  
15 (WO 97/13500), des maladies cardiovasculaires (US-5,854,671) et dans le traitement de  
certains cancers, tels que le cancer de l'ovaire (US-5,798,347), de l'utérus (US-  
5,872,114) ou du sein (US-5,824,671).

Or, la DHEA ne se solubilise que difficilement dans les milieux aqueux et hydro-  
20 alcooliques, ce qui limite sa formulation dans des compositions cosmétiques ou  
dermatologiques appliquées par voie topique ou per os.

Un certain nombre de dérivés et/ou précurseurs de DHEA sont décrits dans la  
littérature. Néanmoins, tous ces produits ont eux-mêmes une solubilité limitée. Il en  
25 résulte que les compositions de l'art antérieur ne renferment qu'une faible quantité de  
DHEA ou de ses dérivés, ce qui limite leur efficacité ou nécessite, en tout cas, de  
prolonger leur application sur de longues périodes de temps, par exemple de l'ordre de  
quatre mois, pour obtenir l'effet cosmétique ou thérapeutique recherché.

30 Le but de la présente invention est donc de disposer de nouveaux dérivés de DHEA qui  
soient plus solubles que la DHEA elle-même et ses dérivés connus, en particulier dans  
les milieux aqueux et hydro-alcooliques.

Ce but est atteint, selon l'invention, par de nouveaux dérivés de DHEA ayant la formule  
35 générale (I) suivante :



dans laquelle R est choisi parmi :

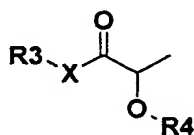
- 5 (a) un groupement  $-NR_1R_2$ , où :

$R_1$  est choisi parmi un atome d'hydrogène et un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$  et/ou  $COOH$  et/ou  $-NH_2$ , et

- 10  $R_2$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , éventuellement mono- ou polyhydroxylé, substitué par un ou plusieurs groupes  $COOH$ , et/ou  $-NH_2$  ;

(b) un groupement

15



où :

X représente un atome d'oxygène ou un groupe amino, et

- 20  $R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe  $-COR_5$ ,

$R_5$  représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$ ,  $-COOH$  ou  $-NH_2$  ;

(c) un groupe  $-CH(R_6)-NH-R_7$  où :

- 25  $R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$ ,  $-COOH$  et/ou  $NH_2$ , et  $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-COR_8$ ,  $R_8$  représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$  ou un radical alcoxy en  $C_1$ - $C_6$  ;

(d) un groupe  $-\text{CH}(\text{R}_9)-\text{NH}-\text{COR}_{10}$  où :

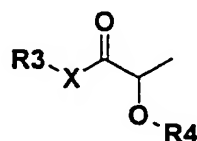
$\text{R}_9$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , et

$\text{R}_{10}$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $\text{C}_1-\text{C}_6$

5 et leurs sels et complexes cosmétiquement acceptables.

Selon une forme d'exécution préférée de l'invention, le dérivé de DHEA est tel que, dans la formule (I) ci-dessus, R est un groupement  $-\text{NR}_1\text{R}_2$ , où  $\text{R}_1$  est un atome d'hydrogène et  $\text{R}_2$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , éventuellement mono- ou polyhydroxylé, substitué par un ou plusieurs groupes  $\text{COOH}$  et/ou  $-\text{NH}_2$ .

Selon une autre forme d'exécution préférée de l'invention, le dérivé de DHEA est tel que, dans la formule (I) ci-dessus, R est un groupement



où  $\text{R}_3 = \text{R}_4 = \text{H}$  et X représente un atome d'oxygène.

Selon une autre forme d'exécution préférée de l'invention, le dérivé de DHEA est tel que, dans la formule (I) ci-dessus, R est un groupement  $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{NH}(\text{R}_7)$  où  $\text{R}_6$  est un groupe hydrocarboné linéaire en  $\text{C}_1-\text{C}_6$  dont l'extrémité de la chaîne porte un groupe  $-\text{OH}$  ou  $-\text{COOH}$  ou  $-\text{NH}_2$  et  $\text{R}_7$  est un atome d'hydrogène.

Selon une autre forme d'exécution préférée de l'invention, le dérivé de DHEA est tel que, dans la formule (I) ci-dessus, R est un groupement  $-\text{CH}(\text{R}_6)-\text{NH}-\text{R}_7$  où  $\text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

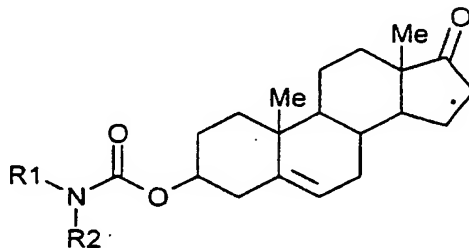
Comme radicaux hydrocarbonés linéaires, cycliques ou ramifiés, en  $\text{C}_1-\text{C}_6$ , on peut citer les radicaux méthyle, éthyle, n-propyle, iso-propyle, n-butyle, iso-butyle, tert-butyle, sec-butyle, n-pentyle, act-amyle, sec-amyle, tert-amyle, n-hexyle et cyclohexyle.

Les dérivés selon l'invention peuvent être préparés selon des techniques d'acylation bien connues de l'homme de l'art, qui sont classiquement utilisées pour l'obtention de

dérivés d'alcools stéroïdiens à partir de matières premières commerciales. Ces techniques sont notamment décrites dans Lapatsanis et al., J. Chem. Eng. Data (1980), 25(3), 287-9.

- 5 Ces modes de préparation seront maintenant décrits plus en détails.

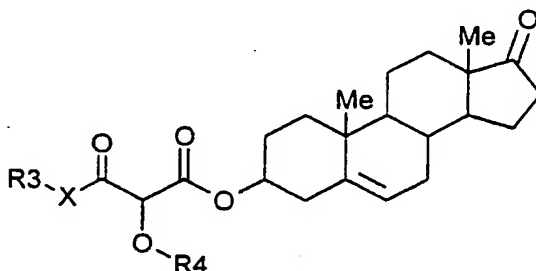
#### Mode opératoire de synthèse des carbamates de DHEA



- 10 On prépare une solution de DHEA dans un solvant aprotique anhydre comme le toluène (benzène) anhydre ou le THF anhydre. On additionne sous atmosphère inerte 1 équivalent molaire d'isocyanate  $R_1R_2NCO$  et 2 équivalents molaires de pyridine. La solution est chauffée à 80°C (ou à reflux de THF, 70°C) pendant 1 à 12h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec, puis repris dans un solvant comme l'acétate d'éthyle ou
- 15 dichlorométhane. Après plusieurs lavages acides, basiques et neutres, la solution organique est séchée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie ou par recristallisation pour conduire au carbamate de DHEA.

#### Mode opératoire général de synthèse des esters de 2-hydroxy malonates de DHEA

20

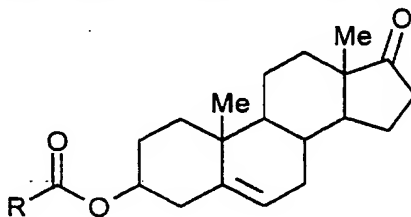


- On prépare une solution de DHEA dans un solvant aprotique anhydre comme le dichlorométhane ou le THF à 0°C. On additionne 1 équivalent molaire de carbonyle diimidazole et de 2-hydroxy-malonate convenablement protégé. La solution est agitée à
- 25 0°C pendant environ ½ h puis on additionne alors 0,9 équivalent de DHEA en solution dans le même solvant. Le mélange est agité à 0°C pendant environ 1h puis à

température ambiante jusqu'au lendemain. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans un solvant comme l'acétate d'éthyle. Après plusieurs lavages acides, basiques et neutres, la solution organique est séchée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie ou par recristallisation pour conduire à l'ester de DHEA protégé.

La déprotection s'effectue ensuite selon les techniques classiques dépendant des groupements protecteurs. Ainsi, dans le cas d'un groupement BOC, elle est réalisée par traitement avec un excès de  $\text{CF}_3\text{COOH}$  dans un solvant comme le dichlorométhane à température ambiante pendant  $\frac{1}{2}$  h à 1h. Le solvant est ensuite évaporé à sec et le résidu est recristallisé, par exemple dans un mélange d'acétate d'éthyle et de méthanol pour conduire à l'ester de DHEA attendu.

#### Mode opératoire général de synthèse des esters d'amino acides de DHEA



( $R = -\text{CH}_2-\text{NH}-R_6$  ou  $-\text{CH}(R_8)-\text{NH}-\text{COR}_9$  ou  $-\text{CH}(R_{10})-\text{NH}_2$ )

Une solution d'acide aminé protégé sur le groupe amino, par exemple par un groupement BOC (*tert*-butoxy carbonyl), est préparée dans un solvant aprotique anhydre comme le dichlorométhane ou le THF à 0°C. On additionne 1 équivalent molaire de carbonyl diimidazole. La solution est agitée à 0°C pendant environ  $\frac{1}{2}$  h puis on additionne alors 0,9 équivalent de DHEA en solution dans le même solvant. Le mélange est agité à 0°C pendant environ 1h puis à température ambiante jusqu'au lendemain. Le milieu réactionnel est évaporé à sec puis repris dans un solvant comme l'acétate d'éthyle. Après plusieurs lavages acides, basiques et neutres, la solution organique est séchée puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie ou par recristallisation pour conduire à l'ester de DHEA protégé. La déprotection s'effectue ensuite selon les techniques classiques.

Les dérivés de DHEA selon l'invention peuvent être inclus dans une composition destinée à être administrée soit par voie topique sur la peau ou les cheveux, soit par voie orale.

- 5 Lorsque la composition est à usage topique, elle contient un milieu physiologiquement acceptable, c'est-à-dire compatible avec la peau et ses phanères tels que les poils ou les cheveux et elle peut renfermer de 0,01 à 10% en poids, avantageusement de 1 à 5% en poids de dérivé de DHEA, par rapport au poids total de la composition.
- 10 Cette composition peut se présenter sous toutes les formes galéniques normalement utilisées pour une application topique, notamment sous forme d'une solution aqueuse, hydroalcoolique, d'une émulsion huile-dans-eau ou eau-dans-huile ou multiple, d'un gel aqueux ou hydro-alcoolique, ou d'un produit anhydre liquide, pâteux ou solide.
- 15 Cette composition peut être plus ou moins fluide et avoir l'aspect d'une crème blanche ou colorée, d'une pommade, d'un lait, d'une lotion, d'un sérum, d'une pâte, d'une mousse. Elle peut éventuellement être appliquée sur la peau ou les cheveux sous forme d'aérosol. Elle peut également se présenter sous forme solide, et par exemple sous forme de stick. Elle peut être utilisée comme produit de soin et/ou comme produit de
- 20 maquillage. En variante, elle peut également être utilisée comme shampooing ou après-shampooing.

De façon connue, la composition selon l'invention peut contenir également les adjuvants habituels dans les domaines cosmétique et dermatologique, tels que des gélifiants

- 25 hydrophiles ou lipophiles, des actifs hydrophiles ou lipophiles, des conservateurs, des antioxydants, des solvants, des parfums, des charges, des filtres, des pigments, des absorbeurs d'odeur et des matières colorantes. Les quantités de ces différents adjuvants sont celles classiquement utilisées dans les domaines considérés, et par exemple de 0,01 à 20 % du poids total de la composition. Ces adjuvants, selon leur
- 30 nature, peuvent être introduits dans la phase grasse, dans la phase aqueuse, dans des vésicules lipidiques et/ou dans des nanoparticules.

Bien entendu, l'homme du métier veillera à choisir ces éventuels composés complémentaires, actifs ou non actifs, et/ou leur quantité, de telle manière que les

- 35 propriétés avantageuses des dérivés de DHEA selon l'invention ne soient pas, ou sensiblement pas, altérées par l'adjonction envisagée.

Lorsque la composition selon l'invention est une émulsion, la proportion de la phase grasse peut aller de 0,5 à 80 % en poids, et de préférence de 5 à 50 % en poids par rapport au poids total de la composition. Les huiles, les émulsionnants et les coémulsionnants utilisés dans la composition sous forme d'émulsion sont choisis parmi ceux classiquement utilisés dans le domaine considéré. L'émulsionnant et le coémulsionnant sont présents, dans la composition, en une proportion allant de 0,3 à 30 % en poids, et de préférence de 0,5 à 20 % en poids par rapport au poids total de la composition.

10

Comme huiles utilisables dans l'invention, on peut citer les huiles minérales (huile de vaseline), les huiles d'origine végétale (huile d'avocat, huile de soja), les huiles d'origine animale (lanoline), les huiles de synthèse (perhydrosqualène), les huiles siliconées (cyclométhicone) et les huiles fluorées (perfluoropolyéthers). On peut aussi utiliser comme matières grasses des alcools gras (alcool cétylique), des acides gras, des cires (cire de carnauba, ozokérite).

15

Comme émulsionnants et coémulsionnants utilisables dans l'invention, on peut citer par exemple les esters d'acide gras et de polyéthylène glycol tels que le stéarate de PEG-20, et les esters d'acide gras et de glycérine tels que le stéarate de glycéryle.

20

Comme gélifiants hydrophiles, on peut citer en particulier les polymères carboxyvinyliques (carbomer), les copolymères acryliques tels que les copolymères d'acrylates/alkylacrylates, les polyacrylamides, les polysaccharides, les gommes naturelles et les argiles, et, comme gélifiants lipophiles, on peut citer les argiles modifiées comme les bentones, les sels métalliques d'acides gras, la silice hydrophobe et les polyéthylènes.

25

Comme actifs, on peut utiliser notamment les dépigmentants, les agents kératolytiques et leurs mélanges. En cas d'incompatibilité, certains au moins de ces actifs et/ou le dérivé de DHEA selon l'invention peuvent être incorporés dans des sphérules, notamment des vésicules ioniques ou non-ioniques et/ou des nanoparticules (nanocapsules et/ou nanosphères), de manière à ce que les actifs incompatibles entre eux soient isolés les uns des autres dans la composition.

30

35



Selon une forme de réalisation préférée de l'invention, la composition contenant le dérivé de DHEA renferme en outre au moins un filtre UV et/ou un agent dépigmentant et/ou un agent kératolytique.

5 Comme filtres UV, on peut citer :

(1) les dérivés de dibenzoylméthane et en particulier le 4-(ter.-butyl) 4'-méthoxy dibenzoylméthane, notamment celui proposé à la vente sous la dénomination commerciale de "PARSOL 1789" par la Société GIVAUDAN, et le 4-isopropyl-  
10 dibenzoylméthane, filtre vendu sous la dénomination de "EUSOLEX 8020" par la Société MERCK ;

(2) les filtres actifs dans l'UVA dérivés du benzylidène camphre, dont un exemple particulièrement préféré est l'acide benzène 1,4-[di(3-méthylidèncampho 10-sulfonique)] tel que le produit vendu sous le nom MEXORYL SX par le société CHIMEX,  
15 décrit notamment dans les demandes de brevets FR-A- 2 528 420 et FR-A- 2 639 347 ;

(3) les filtres actifs dans l'UVB dérivés du benzylidène camphre, et en particulier le 4-méthyl benzylidène camphre, disponible auprès de la société MERCK sous la dénomination commerciale EUSOLEX 6300 ;

(4) les filtres actifs dans l'UV-B du type benzimidazole ou benzoxazole, tels que  
20 l'acide 2-phényl benzimidazole 5-sulfonique, disponible auprès de la société MERCK sous la dénomination commerciale EUSOLEX 232 ;

(5) les dérivés de benzophénone qui peuvent être avantageusement choisis dans le groupe constitué par : la 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, encore appelé oxybenzone (benzophénone-3) comme le produit vendu sous le nom UVINUL M40 par  
25 BASF ; et l'acide 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone-5-sulfonique, encore appelé sulisobenzone (benzophénone-4) comme le produit vendu sous le nom UVINUL MS 40 par BASF, ainsi que sa forme sulfonate de sodium (benzophénone-5) ;

(6) les dérivés silanes ou les polyorganosiloxanes à groupement benzophénone tels que ceux décrits dans les documents EP-A-0389 377, FR-A-2 657 351 et EP-A-0  
30 655 453 ;

(7) les benzotriazoles et silicones benzotriazoles, de préférence ceux décrits dans les brevets US-4316033, US-4328346, EP-B-0354145, EP-B-0392883 et EP-B-0660701 ;

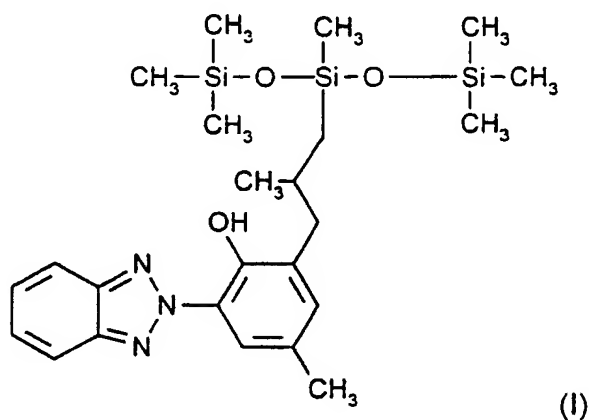
(8) les dérivés de triazines décrits notamment dans le brevet US4617390 et les  
35 demandes de brevet EP-A-087098, EP-A-0517104, EP-A-0570838 et EP-A-0796851,

en particulier la 2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxy-carbonyl)anilino]-1,3,5-triazine vendue notamment sous la dénomination commerciale de UVINUL T 150 par la Société BASF ;

(9) les dérivés de l'acide cinnamique tels que le para-méthoxy cinnamate de 2-éthylhexyle, vendu notamment sous le nom commercial PARSOL MCX par la Société  
5 GIVAUDAN ;

(10) les 2-cyano-3,3-diphénylacrylate d'alkyle et, de manière préférentielle, l'octocrylène vendu sous le nom Uvinul N 539 par la Société BASF ;

(11) le composé de formule (I) suivante, ou 2-(2H-benzotriazole-2-yl)-4-méthyl-6-[2-méthyl-3-[1,3,3,3-tétraméthyl-1-[(triméthylsilyl)oxy] disiloxanyl]propynyl]phénol. décrit  
10 dans la demande de brevet EP-A-0 392 883 :



(12) et leurs mélanges.

15

Comme agent dépigmentant, les compositions selon l'invention peuvent par exemple comprendre au moins l'un des composés suivants : l'acide kojique ; l'acide ellagique ; l'arbutine et ses dérivés tels que ceux décrits dans les demandes EP-895 779 et EP-524 109 ; l'hydroquinone ; les dérivés d'aminophénol tels que ceux décrits dans les  
20 demandes WO 99/10318 et WO 99/32077, et en particulier le N-cholestéryloxycarbonyl-para-aminophénol et le N-éthylloxycarbonyl-para-aminophénol ; l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique ou procystéine, ainsi que ses sels et esters ; l'acide ascorbique et ses dérivés, notamment le glucoside d'ascorbyle ; et les extraits de plantes, en particulier de réglisse, de mûrier et de scutellaire, sans que cette liste soit  
25 limitative.

Les agents kératolytiques susceptibles d'être utilisés dans les compositions selon l'invention comprennent notamment les  $\alpha$ -hydroxyacides tels que les acides citrique,

lactique, glycolique, mandélique, malique et tartrique ; les  $\beta$ -hydroxyacides et notamment l'acide salicylique et ses dérivés décrits dans les demandes FR-A-2 581 542, EP-875 495, WO 98/35973 et EP-756 866; les  $\alpha$ -cétoacides et les  $\beta$ -cétoacides ; les rétinoïdes et en particulier le rétinol et les esters de rétinyle ; les inhibiteurs d'HMG-CoA réductase, comme décrit dans la demande EP-738 510 ; et les dérivés de sucre tels que ceux décrits dans la demande EP-853 472. et en particulier le O-octanoyl-6'- $\beta$ -D-maltose.

En variante ou en plus, la composition selon l'invention peut en outre renfermer au moins un composé choisi parmi :

- (a) un agent tenseur tel qu'une protéine végétale, décrite par exemple dans la demande WO 98/29091, ou un polymère synthétique, par exemple un polymère siliconé greffé tel que décrit dans la demande FR-99 03531 ; et
- (b) un agent lipolytique, raffermissant et/ou agissant sur la micro-circulation tel qu'une base xanthique ; un extrait végétal tel qu'un extrait de *Bupleurum Chinensis*, de lierre grimpant, d'escine, de ruscus, de ginseng ou de ginkgo biloba ; ou un extrait d'origine marine tel qu'un extrait d'algue.

Lorsque les dérivés de DHEA selon l'invention sont administrés par voie orale, la composition les contenant peut se présenter sous toute forme galénique convenant à ce mode d'administration, par exemple sous forme de comprimés sécables ou non, de granules, de capsules, de gélules, de solutés, de suspensions ou de solutions comprenant un excipient approprié.

Dans ce cas, les dérivés de DHEA sont présents dans la composition en une quantité permettant leur administration à une dose comprise entre 1 et 100 mg par jour, de préférence entre 25 et 75 mg par jour, cette posologie étant réalisée en une ou plusieurs prises quotidiennes, par exemple à une dose unitaire de 50 mg.

Les dérivés de DHEA selon l'invention peuvent avantageusement être utilisés à des fins cosmétiques, comme agents pour prévenir ou corriger le vieillissement intrinsèque ou extrinsèque, l'atrophie de la peau, le dessèchement de la peau, l'aspect papyracé de la peau, le relâchement cutané, la formation de rides et ridules et/ou la perte d'éclat du teint et/ou pour réguler la pigmentation de la peau ou des cheveux.

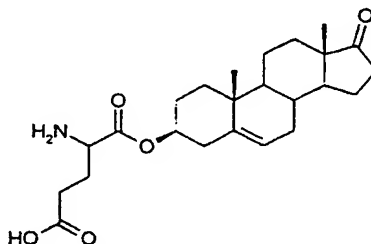
Les compositions cosmétiques contenant ces dérivés de DHEA sont particulièrement bien adaptées au soin des peaux matures.

- 5 En variante, les dérivés de DHEA selon l'invention peuvent être utilisés à titre de médicament, par exemple pour fabriquer une composition dermatologique destinée à être administrée par voie topique sur la peau ou les cheveux, ou pour fabriquer une composition destinée à être administrée par voie orale. Ces compositions peuvent notamment être destinées à prévenir ou traiter les symptômes de la ménopause, en  
10 particulier l'ostéoporose.

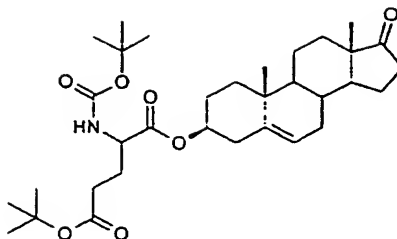
L'invention va maintenant être illustrée à l'aide des exemples non limitatifs qui suivent. Dans ces exemples, les concentrations sont exprimées en pourcentage pondéral, sauf indication contraire.

15

**Exemple 1 :  $\alpha$ -glutamate de 3- $\beta$ -17-oxoandrost-5-en-3-yle**



- Une solution de 0,5 mmol d'ester 5-*tert*-butylique d'acide N-*tert*-butoxy carbonyl L-glutamique est préparée dans 2 ml de dichlorométhane à 0°C. On additionne 0,5 mmol  
20 de carbonyle diimidazole en solution dans 2 ml de dichlorométhane. La solution est agitée à 0°C pendant 20 min puis on additionne 0,45 mmol de déhydroépiandrosterone (DHEA) en solution dans 2 ml de dichlorométhane. Le mélange est agité à 0°C pendant 1h puis à température ambiante pendant 15h. Le milieu réactionnel est évaporé à sec  
25 puis repris par 5 ml d'acétate d'éthyle. La solution est lavée avec 5 ml d'eau saturée de NaCl, puis 5 ml d'acide sulfurique 1N, puis 5 ml d'eau puis 5 ml d'eau saturée de bicarbonate de sodium puis par 5 ml d'eau. La phase organique résiduelle est séchée sur sulfate de sodium puis évaporée à sec. Le résidu est purifié par chromatographie sur colonne de silice (éluant pentane / acétate d'éthyle 2 :1) pour conduire à 50 mg  
30 d'ester de DHEA protégé, sous forme de solide blanc :



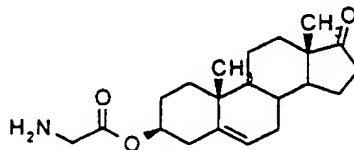
- $^1\text{H}$  RMN conforme
  - $F = 175-178^\circ\text{C}$
  - chromatographie sur couche mince monotache  $R_f \# 0.8$  (silice, éluant pentane /
- 5 acétate d'éthyle 1:1)<sup>1</sup>

La déprotection est réalisée par traitement par 2 ml d'un mélange de dichlorométhane /  
acide trifluoroacétique 1 :1 pendant 30 min à température ambiante. Le mélange est  
alors évaporé à sec pour conduire à l'ester de DHEA attendu, sous forme de solide  
10 blanc :

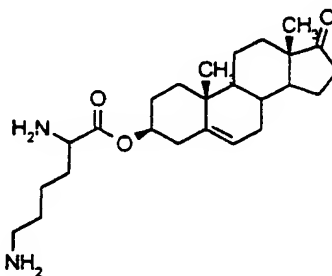
- $^1\text{H}$  RMN conforme
  - $F = 150-155^\circ\text{C}$
  - chromatographie sur couche mince monotache  $R_f \# 0.1$  (silice, éluant pentane /
- 15 acétate d'éthyle 1:1)

---

<sup>1</sup> Merci de m'indiquer les résultats des analyses effectuées.

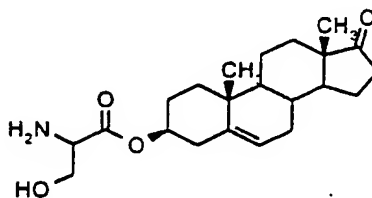
**Exemple 2 : glycinate de 3- $\beta$ -17-oxoandrost-5-en-3-yle**

5 Ce composé est préparé selon un procédé analogue à celui décrit dans l'Exemple 1.

**Exemple 3 :  $\alpha$ -lysinate de 3- $\beta$ -17-oxoandrost-5-en-3-yle**

10

Ce composé est préparé selon un procédé analogue à celui décrit dans l'Exemple 1.

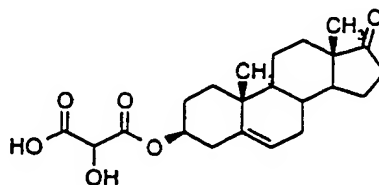
**Exemple 4 : sérinate de 3- $\beta$ -17-oxoandrost-5-en-3-yle**

15

Ce composé est préparé selon un procédé analogue à celui décrit dans l'Exemple 1.

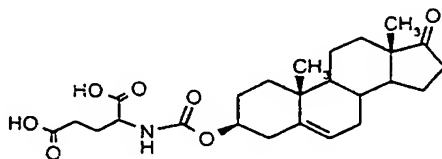
**Exemple 5 : 2-hydroxymalonate de 3- $\beta$ -17-oxo-androst-5-en-3-yle**

20



Ce composé est préparé selon le procédé général décrit plus haut.

**Exemple 6 : 1(1,3-dicarboxy propyl) carbamate de 3- $\beta$ -17-oxoandrost-5-en-3-yle**



Ce composé est préparé selon le procédé général décrit plus haut.

**Exemple 7 : test de solubilité**

On a déterminé la solubilité dans l'eau, et dans un solvant hydro-alcoolique, du composé de l'Exemple 1 par comparaison avec la DHEA à température ambiante.

Les résultats sont rassemblés dans le Tableau ci-dessous :

composé	Solubilité dans l'eau à pH 7	Solubilité dans éthanol / eau 70 :30
DHEA	< 0.01%	3%
Exemple 1	> 0.1%	>10%

Il ressort de ce tableau que les produits selon l'invention ont une solubilité dans l'eau nettement améliorée par rapport à la DHEA.

**Exemple 8 : composition pour application topique**

On prépare l'émulsion suivante de façon classique :

Composé de l'Exemple 1	5	%
Isostéarate de propylène glycol	13	%
Polyéthylène glycol (8 OE)	5	%
Propylène glycol	3	%
Pentylène glycol	3	%
Stéarate de glycéryle et stéarate de		

	polyéthylène glycol (100 OE)	5	%
	Mono-stéarate de sorbitane oxyéthyléné (20 OE)	0,5	%
	Alcool cétylique oxyéthyléné (20 OE) oxypropyléné (5 OP)	1	%
	Gélifiants	0,5	%
5	Benzoates d'alkyle en C <sub>12-15</sub>	4	%
	Ethanol	3	%
	Hydroxyde de sodium	0,12	%
	Conservateurs	0,7	%
	Eau	qsp. 100	%

10

On obtient un fluide qui peut être utilisé en application mono- ou bi-quotidienne sur le visage, pour atténuer les rides et ridules et raffermir la peau.

#### Exemple 9 : composition topique

15

On prépare, de façon classique, une lotion en mélangeant les constituants suivants :

	Composé de l'Exemple 2	10	%
	Propylène glycol	15	%
20	Ethanol	70	%
	Eau	qsp 100	%

Cette lotion peut être utilisée pour atténuer les taches pigmentaires sur les mains et le décolleté.

25

#### Exemple 10 : composition topique

On prépare, de façon classique, un gel ayant la composition suivante :

30	Composé de l'Exemple 3	1	%
	Hydroxypropyl cellulose	1	%
	PPG-12 buteth-16	2	%
	Butylène glycol	4	%
	Ethanol	47	%
35	Eau	45	%



Ce gel peut être appliqué sur le visage pour hydrater la peau et lui apporter de l'éclat.

**Exemple 11 : composition topique**

5 On prépare, de façon classique, une lotion capillaire ayant la composition suivante :

Composé de l'Exemple 4	1	%
Propylène glycol	25	%
Ethanol	50	%
10 Eau	24	%

Cette lotion peut être appliquée sur le cuir chevelu pour empêcher le grisonnement des cheveux.

**15 Exemple 12 : composition buvable**

On prépare, de façon classique, une suspension buvable en ampoules de 10 ml, ayant la composition suivante :

20 Composé de l'exemple 5	0,05	g
Glycérine	1,000	g
Sorbitol à 70%	1,000	g
Saccharinate de sodium	0,010	g
Parahydroxybenzoate de méthyle	0,080	g
25 Arôme	qs	
Eau purifiée	qsp	10 ml

Cette composition peut être prescrite à titre préventif à des femmes pré-ménopausées, en vue de retarder l'apparition des symptômes de la ménopause.

30

**Exemple 13 : comprimé**

On prépare, de façon classique, des comprimés de 0,2 g ayant la composition suivante :

35 Composé de l'exemple 6	0,05	g
Amidon	0,06	g

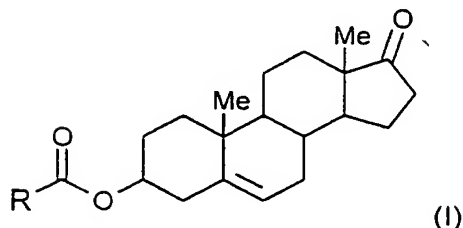
Lactose	0,06	g
Phosphate de calcium	0,02	g
Stéarate de magnésium	0,01	g

- 5 Ces comprimés peuvent être ingérés pour prévenir ou réduire les signes de vieillissement cutané.

## REVENDEICATIONS

1. Dérivés de DHEA ayant la formule générale (I) suivante :

5



dans laquelle R est choisi parmi :

(a) un groupement  $-NR_1R_2$ , où :

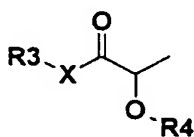
10

$R_1$  est choisi parmi un atome d'hydrogène et un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$  et/ou  $COOH$  et/ou  $-NH_2$ , et

15

$R_2$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement mono- ou polyhydroxylé, substitué par un ou plusieurs groupes  $COOH$  et/ou  $-NH_2$  ;

(b) un groupement



20

où :

X représente un atome d'oxygène ou un groupe amino, et

$R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe  $-COR_5$ ,

25

$R_5$  représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$ ,  $-COOH$  ou  $-NH_2$  ;

(c) un groupe  $-CH(R_6)-NH-R_7$  où :

$R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$ ,  $-COOH$  et/ou  $NH_2$ . et  $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-COR_8$ .  $R_8$  représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$  ou un radical alcoxy en  $C_1$ - $C_6$  ;

5

(d) un groupe  $-CH(R_9)-NH-COR_{10}$  où :

$R_9$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , et

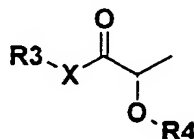
$R_{10}$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$

10 et leurs sels et complexes cosmétiquement acceptables.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement  $-NR_1R_2$ , où  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1$ - $C_6$ , éventuellement mono- ou polyhydroxylé,

15 substitué par un ou plusieurs groupes  $COOH$  et/ou  $-NH_2$ .

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement



20 où  $R_3 = R_4 = H$  et X représente un atome d'oxygène.

4. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement  $-CH(R_6)-NH(R_7)$  où  $R_6$  est un groupe hydrocarboné linéaire en  $C_1$ - $C_6$  dont l'extrémité de la chaîne porte un groupe  $-OH$  ou  $-COOH$  ou  $-NH_2$  et  $R_7$  est un atome d'hydrogène.

25

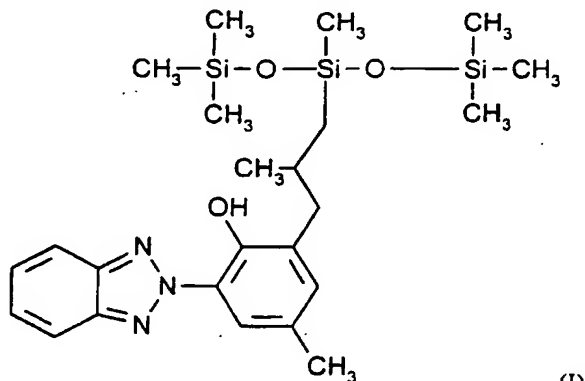
5. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement  $-CH(R_6)-NH-R_7$  où  $R_6$  et  $R_7$  représentent chacun un atome d'hydrogène.

6. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un

30 dérivé de DHEA tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 5.

7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle renferme de 0,01 à 10% en poids de dérivé de DHEA, par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon la revendication 7, caractérisée en ce qu'elle renferme de 1 à 5% en poids de dérivé de DHEA, par rapport au poids total de la composition.
9. Composition selon l'une quelconque des revendications 6 à 8, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un filtre UV et/ou un agent dépigmentant et/ou un agent kératolytique.
10. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit filtre UV est choisi parmi : les dérivés de dibenzoylméthane et en particulier le 4-(ter.-butyl) 4'-méthoxy dibenzoylméthane et le 4-isopropyl-dibenzoylméthane ; les filtres actifs dans l'UVA dérivés du benzylidène camphre, tels que l'acide benzène 1,4-[di(3-méthylidénecampho 10-sulfonique)] ; les filtres actifs dans l'UVB dérivés du benzylidène camphre, et en particulier le 4-méthyl benzylidène camphre ; les filtres actifs dans l'UV-B du type benzimidazole ou benzoxazole, tels que l'acide 2-phényl benzimidazole 5-sulfonique ; les dérivés de benzophénone notamment choisis dans le groupe constitué par : la 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, l'acide 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone-5-sulfonique, et sa forme sulfonate de sodium ; les dérivés silanes ou les polyorganosiloxanes à groupement benzophénone ; les benzotriazoles et silicones benzotriazoles ; les dérivés de triazines, en particulier la 2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxy-carbonyl)anilino]-1,3,5-triazine ; les dérivés de l'acide cinnamique tels que le para-méthoxy cinnamate de 2-éthylhexyle ; les 2-cyano-3,3-diphénylacrylate d'alkyle et, de manière préférentielle, l'octocrylène ; le composé de formule (I) suivante, ou 2-(2H-benzotriazole-2-yl)-4-méthyl-6-[2-méthyl-3-[1,3,3,3-tétraméthyl-1-[(triméthylsilyl)oxy]disiloxanyl]propynyl]phénol :



(I)

et leurs mélanges.

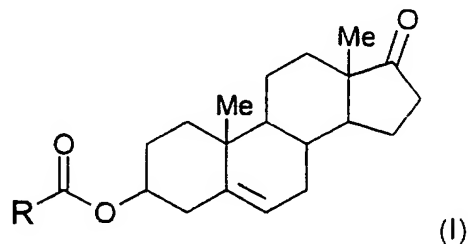
11. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit agent dépigmentant est choisi parmi : l'acide kojique ; l'acide ellagique ; l'arbutine et ses  
5 dérivés ; l'hydroquinone ; les dérivés d'aminophénol tels que le N-cholestéryloxy-carbonyl-para-aminophénol et le N-éthoxyloxy-carbonyl-para-aminophénol ; l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique ou procystéine, ainsi que ses sels et esters ; l'acide ascorbique et ses dérivés, notamment le glucoside d'ascorbyle ; et les extraits de plantes, en particulier de réglisse, de mûrier et de scutellaire.
- 10
12. Composition selon la revendication 9, caractérisée en ce que ledit agent kératolytique est choisi parmi : les  $\alpha$ -hydroxyacides tels que les acides citrique, lactique, glycolique, mandélique, malique et tartrique ; les  $\beta$ -hydroxyacides et notamment l'acide salicylique et ses dérivés ; les  $\alpha$ -cétoacides et les  $\beta$ -cétoacides ; les rétinoïdes et en  
15 particulier le rétinol et les esters de rétinyle ; les inhibiteurs d'HMG-CoA réductase ; et les dérivés de sucre tels que le O-octanoyl-6'- $\beta$ -D-maltose.
13. Composition selon l'une quelconque des revendications 9 à 12, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un composé choisi parmi :
- 20 (a) un agent tenseur tel qu'une protéine végétale ou un polymère synthétique, notamment un polymère siliconé greffé ; et  
(b) un agent lipolytique, raffermissant et/ou agissant sur la micro-circulation, tel qu'une base xanthique ; un extrait végétal tel qu'un extrait de *Bupleurum Chinensis*, de lierre grimpant, d'escine, de ruscus, de ginseng ou de gingko biloba ; ou un extrait d'origine  
25 marine tel qu'un extrait d'algue.
14. Dérivé de DHEA selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 à titre de médicament.
- 30 15. Utilisation d'un dérivé de DHEA selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à être administrée par voie topique sur la peau ou les cheveux.
16. Utilisation d'un dérivé de DHEA selon l'une quelconque des revendications 1 à 5  
35 pour la fabrication d'une composition destinée à être administrée par voie orale.

17. Utilisation cosmétique d'un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5  
comme agent pour prévenir ou corriger le vieillissement intrinsèque ou extrinsèque,  
l'atrophie de la peau, le dessèchement de la peau, l'aspect papyracé de la peau, le  
5 relâchement cutané, la formation de rides et ridules et/ou la perte d'éclat du teint et/ou  
pour réguler la pigmentation de la peau ou des cheveux.

18. Utilisation d'un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 5 pour la  
fabrication d'une composition destinée à prévenir ou traiter les symptômes de la  
10 ménopause.

[reçues par le Bureau international le 17 septembre 2001 (17.09.01);  
revendications 1, 4 modifiées; revendication 5 supprimée; revendications 6-18 renumérotées en  
revendications 5-17; autres revendications inchangées (5 pages)]

1. Dérivés de DHEA ayant la formule générale (I) suivante :



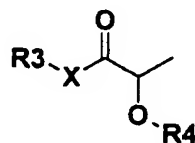
dans laquelle R est choisi parmi :

(a) un groupement  $-NR_1R_2$ , où :

$R_1$  est choisi parmi un atome d'hydrogène et un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$  et/ou  $COOH$  et/ou  $-NH_2$ , et

$R_2$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement mono- ou polyhydroxylé, substitué par un ou plusieurs groupes  $COOH$  et/ou  $-NH_2$  ;

(b) un groupement



où :

X représente un atome d'oxygène ou un groupe amino, et

$R_3$ ,  $R_4$ , identiques ou différents, représentent un atome d'hydrogène ou un groupe  $-COR_5$ ,

$R_5$  représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$ ,  $-COOH$  ou  $-NH_2$  ;

(c) un groupe  $-CH(R_6)-NH-R_7$  où :



$R_6$  représente un atome d'hydrogène ou un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , substitué par un ou plusieurs groupes  $-OH$ ,  $-COOH$  et/ou  $NH_2$ . et  $R_7$  représente un atome d'hydrogène ou un groupement  $-COR_8$ ,  $R_8$  représentant un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$  ou un radical alcoxy en  $C_1-C_6$ ;

- 5 étant entendu que lorsque  $R_7$  représente un atome d'hydrogène, alors  $R_6$  est différent d'un atome d'hydrogène et d'un groupement  $CH_2-COOH$  ;

(d) un groupe  $-CH(R_9)-NH-COR_{10}$  où :

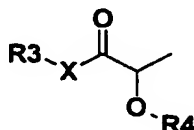
$R_9$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , et

- 10  $R_{10}$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$

et leurs sels et complexes cosmétiquement acceptables.

2. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement –  
15  $NR_1R_2$ , où  $R_1$  est un atome d'hydrogène et  $R_2$  représente un radical hydrocarboné, linéaire, cyclique ou ramifié, en  $C_1-C_6$ , éventuellement mono- ou polyhydroxylé, substitué par un ou plusieurs groupes  $COOH$  et/ou  $-NH_2$ .

3. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement  
20



où  $R_3 = R_4 = H$  et X représente un atome d'oxygène.

4. Dérivés selon la revendication 1, caractérisés en ce que R est un groupement  
25  $-CH(R_6)-NH(R_7)$  où  $R_6$  est un groupe hydrocarboné linéaire en  $C_1-C_6$  dont l'extrémité de la chaîne porte un groupe  $-OH$  ou  $-NH_2$  ou bien un groupe hydrocarboné linéaire en  $C_2-C_6$  dont l'extrémité de la chaîne porte un groupe  $-COOH$  et  $R_7$  est un atome d'hydrogène.

30

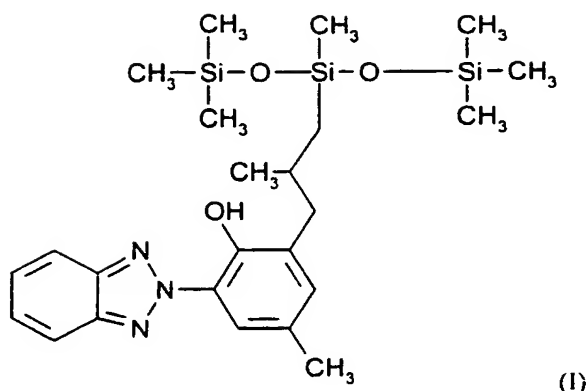
5. Composition comprenant, dans un milieu physiologiquement acceptable, au moins un dérivé de DHEA tel que défini dans l'une quelconque des revendications 1 à 4.

6. Composition selon la revendication 5, caractérisée en ce qu'elle renferme de 0,01 à 10% en poids de dérivé de DHEA, par rapport au poids total de la composition.

5 7. Composition selon la revendication 6, caractérisée en ce qu'elle renferme de 1 à 5% en poids de dérivé de DHEA, par rapport au poids total de la composition.

8. Composition selon l'une quelconque des revendications 5 à 7, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins au moins un filtre UV et/ou un agent dépigmentant  
10 et/ou un agent kératolytique.

9. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit filtre UV est choisi parmi : les dérivés de dibenzoylméthane et en particulier le 4-(ter.-butyl) 4'-méthoxy dibenzoylméthane et le 4-isopropyl-dibenzoylméthane ; les filtres actifs dans l'UVA  
15 dérivés du benzylidène camphre, tels que l'acide benzène 1,4-[di(3-méthylidénecampho 10-sulfonique)] ; les filtres actifs dans l'UVB dérivés du benzylidène camphre, et en particulier le 4-méthyl benzylidène camphre ; les filtres actifs dans l'UV-B du type benzimidazole ou benzoxazole, tels que l'acide 2-phényl benzimidazole 5-sulfonique ; les dérivés de benzophénone notamment choisis dans le groupe constitué par : la 2-  
20 hydroxy-4-méthoxy-benzophénone, l'acide 2-hydroxy-4-méthoxy-benzophénone-5-sulfonique, et sa forme sulfonate de sodium ; les dérivés silanes ou les polyorganosiloxanes à groupement benzophénone ; les benzotriazoles et silicones benzotriazoles ; les dérivés de triazines, en particulier la 2,4,6-tris[p-(2'-éthylhexyl-1'-oxy-carbonyl)anilino]-1,3,5-triazine ; les dérivés de l'acide cinnamique tels que le para-  
25 méthoxy cinnamate de 2-éthylhexyle ; les 2-cyano-3,3-diphénylacrylate d'alkyle et, de manière préférentielle, l'octocrylène ; le composé de formule (I) suivante, ou 2-(2H-benzotriazole-2-yl)-4-méthyl-6-[2-méthyl-3-[1,3,3,3-tétraméthyl-1-[(triméthylsilyl)oxy]disiloxanyl]propynyl]phénol :



(I)

et leurs mélanges.

- 5 10. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit agent dépigmentant est choisi parmi : l'acide kojique ; l'acide ellagique ; l'arbutine et ses dérivés ; l'hydroquinone ; les dérivés d'aminophénol tels que le N-cholestéryloxycarbonyl-para-aminophénol et le N-éthylloxycarbonyl-para-aminophénol ; l'acide L-2-oxothiazolidine-4-carboxylique ou procystéine, ainsi que ses sels et esters ;
- 10 l'acide ascorbique et ses dérivés, notamment le glucoside d'ascorbyle ; et les extraits de plantes, en particulier de réglisse, de mûrier et de scutellaire.
11. Composition selon la revendication 8, caractérisée en ce que ledit agent kératolytique est choisi parmi : les  $\alpha$ -hydroxyacides tels que les acides citrique, lactique,
- 15 glycolique, mandélique, malique et tartrique ; les  $\beta$ -hydroxyacides et notamment l'acide salicylique et ses dérivés ; les  $\alpha$ -cétoacides et les  $\beta$ -cétoacides ; les rétinoïdes et en particulier le rétinol et les esters de rétinyle ; les inhibiteurs d'HMG-CoA réductase ; et les dérivés de sucre tels que le O-octanoyl-6'- $\beta$ -D-maltose.
- 20 12. Composition selon l'une quelconque des revendications 8 à 11, caractérisée en ce qu'elle renferme en outre au moins un composé choisi parmi :
- (a) un agent tenseur tel qu'une protéine végétale ou un polymère synthétique, notamment un polymère siliconé greffé ; et
- (b) un agent lipolytique, raffermissant et/ou agissant sur la micro-circulation, tel qu'une
- 25 base xanthique ; un extrait végétal tel qu'un extrait de *Bupleurum Chinensis*, de lierre grimpant, d'escine, de ruscus, de ginseng ou de ginkgo biloba ; ou un extrait d'origine marine tel qu'un extrait d'algue.

13. Dérivé de DHEA selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 à titre de médicament.

5 14. Utilisation d'un dérivé de DHEA selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la fabrication d'une composition dermatologique destinée à être administrée par voie topique sur la peau ou les cheveux.

15. Utilisation d'un dérivé de DHEA selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la fabrication d'une composition destinée à être administrée par voie orale.

10

16. Utilisation cosmétique d'un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 comme agent pour prévenir ou corriger le vieillissement intrinsèque ou extrinsèque, l'atrophie de la peau, le dessèchement de la peau, l'aspect papyracé de la peau, le relâchement cutané, la formation de rides et ridules et/ou la perte d'éclat du teint et/ou  
15 pour réguler la pigmentation de la peau ou des cheveux.

17. Utilisation d'un dérivé selon l'une quelconque des revendications 1 à 4 pour la fabrication d'une composition destinée à prévenir ou traiter les symptômes de la ménopause.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 01/00828

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

IPC 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P19/10 A61P5/24 A61P17/12  
A61P17/16

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 C07J A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 00 05242 A (KANG CHANG MO ;KANG HEUN SOO (KR); SONG KYE YONG (KR); KWAK CHUNG) 3 February 2000 (2000-02-03)	1,4,6-8, 14,16,18
Y	page 13, line 10,11,26-28; example I	1-18
X	LANERI SONIA ET AL: "Ionized prodrugs of dehydroepiandrosterone for transdermal iontophoretic delivery." PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK), vol. 16, no. 12, December 1999 (1999-12), pages 1818-1824, XP000978277 ISSN: 0724-8741	1,5-8, 14,15,17
Y	page 1821; examples 4,5 page 1823, column 2, paragraph 2 -page 1824, column 1, paragraph 1	1-18
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*G\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

9 July 2001

Date of mailing of the international search report

17/07/2001

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Watchorn, P

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 4 960 790 A (STELLA VALENTINO J ET AL) 2 October 1990 (1990-10-02) column 1, paragraph 1 column 2, line 68 -column 3, line 1 column 3, line 28,29,31,32 ---	1-18
Y	GB 879 014 A (ORGANON LABORATORIES) 4 October 1961 (1961-10-04) page 1, column 1, line 11-13,35-40 page 1, column 2, line 78-80 ---	1-18
Y	LARDY H ET AL: "Ergosteroids II: Biologically Active Metabolites and Synthetic Derivatives of Dehydroepiandrosterone" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 63, no. 3, 1 March 1998 (1998-03-01), pages 158-165, XP004117478 ISSN: 0039-128X page 161, column 2; table 1 page 163, column 2, paragraph 2 ---	1-18
Y	VINCZE I ET AL: "Steroids 54. Amino acylamidosteroids" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 61, no. 12, 1 December 1996 (1996-12-01), pages 697-702, XP004016629 ISSN: 0039-128X page 702, column 1, paragraph 4 ---	1-18
Y	US 2 875 214 A (W. J. HUMPHLETT ET AL) 24 February 1959 (1959-02-24) column 1, line 20-24,44-49; examples 2-7 ---	1-18
Y	US 3 787 453 A (FAHRENHOLTZ K) 22 January 1974 (1974-01-22) column 1, line 66-72; example 18 -----	1-18

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/FR 01/00828

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 0005242 A	03-02-2000	NONE	
US 4960790 A	02-10-1990	AU 628161 B	10-09-1992
		AU 5271590 A	09-10-1990
		CA 2028096 A	10-09-1990
		CN 1058018 A	22-01-1992
		DD 296485 A	05-12-1991
		EP 0419653 A	03-04-1991
		GR 90100523 A,B	10-12-1991
		HU 56270 A,B	28-08-1991
		JP 4504845 T	27-08-1992
		WO 9010443 A	20-09-1990
		ZA 9005229 A	29-05-1991
GB 879014 A	04-10-1961	NONE	
US 2875214 A	24-02-1959	NONE	
US 3787453 A	22-01-1974	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

## A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE

CIB 7 C07J41/00 A61K31/565 A61P19/10 A61P5/24 A61P17/12  
A61P17/16

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

## B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 7 C07J A61K A61P

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si réalisable, termes de recherche utilisés)

EPO-Internal, BIOSIS, CHEM ABS Data, BEILSTEIN Data, WPI Data, PAJ

## C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
X	WO 00 05242 A (KANG CHANG MO ;KANG HEUN SOO (KR); SONG KYE YONG (KR); KWAK CHUNG) 3 février 2000 (2000-02-03)	1,4,6-8, 14,16,18
Y	page 13, ligne 10,11,26-28; exemple I ---	1-18
X	LANERI SONIA ET AL: "Ionized prodrugs of dehydroepiandrosterone for transdermal iontophoretic delivery." PHARMACEUTICAL RESEARCH (NEW YORK), vol. 16, no. 12, décembre 1999 (1999-12), pages 1818-1824, XP000978277 ISSN: 0724-8741	1,5-8, 14,15,17
Y	page 1821; exemples 4,5 page 1823, colonne 2, alinéa 2 -page 1824, colonne 1, alinéa 1 --- -/--	1-18

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

## Catégories spéciales de documents cités:

\*A\* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent

\*E\* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date

\*L\* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)

\*O\* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens

\*P\* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

\*T\* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention

\*X\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément

\*Y\* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier

\*8\* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

9 juillet 2001

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

17/07/2001

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Watchorn, P



# RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Recherche Internationale No  
PCT/FR 01/00828

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS		
Catégorie	Identification des documents cités, avec le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	US 4 960 790 A (STELLA VALENTINO J ET AL) 2 octobre 1990 (1990-10-02) colonne 1, alinéa 1 colonne 2, ligne 68 -colonne 3, ligne 1 colonne 3, ligne 28,29,31,32 ----	1-18
Y	GB 879 014 A (ORGANON LABORATORIES) 4 octobre 1961 (1961-10-04) page 1. colonne 1, ligne 11-13,35-40 page 1. colonne 2, ligne 78-80 ----	1-18
Y	LARDY H ET AL: "Ergosteroids II: Biologically Active Metabolites and Synthetic Derivatives of Dehydroepiandrosterone" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 63, no. 3, 1 mars 1998 (1998-03-01), pages 158-165, XP004117478 ISSN: 0039-128X page 161, colonne 2; tableau 1 page 163, colonne 2, alinéa 2 ----	1-18
Y	VINCZE I ET AL: "Steroids 54. Amino acylamidosteroids" STERIODS: STRUCTURE, FUNCTION, AND REGULATION,US,ELSEVIER SCIENCE PUBLISHERS, NEW YORK, NY, vol. 61, no. 12, 1 décembre 1996 (1996-12-01), pages 697-702. XP004016629 ISSN: 0039-128X page 702, colonne 1, alinéa 4 ----	1-18
Y	US 2 875 214 A (W. J. HUMPHLETT ET AL) 24 février 1959 (1959-02-24) colonne 1, ligne 20-24,44-49; exemples 2-7 ----	1-18
Y	US 3 787 453 A (FAHRENHOLTZ K) 22 janvier 1974 (1974-01-22) colonne 1, ligne 66-72; exemple 18 -----	1-18

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 0005242 A	03-02-2000	AUCUN	
US 4960790 A	02-10-1990	AU 628161 B	10-09-1992
		AU 5271590 A	09-10-1990
		CA 2028096 A	10-09-1990
		CN 1058018 A	27-01-1992
		DD 296485 A	05-12-1991
		EP 0419653 A	03-04-1991
		GR 90100523 A,B	10-12-1991
		HU 56270 A,B	28-08-1991
		JP 4504845 T	27-08-1992
		WO 9010443 A	20-09-1990
		ZA 9005229 A	29-05-1991
GB 879014 A	04-10-1961	AUCUN	
US 2875214 A	24-02-1959	AUCUN	
US 3787453 A	22-01-1974	AUCUN	